



Hando Tõnumaa
Mariann Joonas
Madis Mark

Meie 19.11.2020 nr 5-7/20/5307-1

Vastuskiri SARS-CoV-2 viiruse ja selle omaduste kohta

Lugupeetud Hando Tõnumaa, Mariann Joonas, Madis Mark

Olete pöördunud Teadus- ja Arendusnõukogu, Tervise Arengu Instituudi, Terviseameti ja Sotsiaalministeeriumi poole viroloogiat puudutavate küsimustega. Juhime Teie tähelepanu asjaolule, et viroloogia-alase teadustööga tegelevad eelkõige ülikoolide juures tegutsevad teadlased ja uurimisgrupid ning eelpoolnimetatud riigiasutuste põhiülesandeks ei ole tegeleda baasteaduse uuringutega. COVID-19 haiguse leviku tõkestamisel, sh SARS-CoV-2 laborianalüüside korraldamisel ja läbi viimisel lähtub Terviseamet olemasolevatest tõendus põhjustest andmetest, rahvusvaheliselt valideeritud meetodikatest ja protokollidest. Allpool leiate vastused esitatud küsimustele määral, mil see riigiasutuste pädevusse kuulub. Vastused on koostatud pöördumise saajate koostöös.

1. Kas Eestis on SARS-CoV-2 viirust patsientide proovidest isoleeritud? Kui jah, siis milliseid meetodeid kasutades ning kus saab selle teadustööga tutvuda? Kui ei, siis miks pole seda Eestis tehtud ja millised on põhilised teaduslikud allikad, mille alusel olete veendunud, et viirus on isoleeritud?

Eestis on meie andmetel SARS-CoV-2 viirust isoleeritud Veterinaar- ja Toiduameti BSL 3 laboris kultiveerimise teel VeroE6 rakkudes. Täpsema info saamiseks palume pöörduda Veterinaar- ja Toiduameti poole.

2. Kas Eestis on võimalik teha laborikatseid, mis näitavad isoleeritud koroonaviiruse mõju rakukultuuridele? Mida on selleks tarvis? Kui Eestis neid teha ei saa, siis millise riigi abiga see võimalik oleks?

Selliste laborikatsete tegemine eeldab BSL3 laborit, mida Eestis on kaks. Seetõttu on selliste katsete tegemise võimekus Eestis piiratud. Suuremates riikides on neid laboreid kindlasti rohkem.

3. CDC 13. juulil 2020 avaldatud PCR-diagnostika juhendi <<https://www.fda.gov/media/134922/download>> 39. leheküljel on kirjas: „Since no quantified virus isolates of the 2019-nCoV are currently available...“ Mida see tähendab? Juhul kui olukord on endine, siis miks ei ole CDC-l isoleeritud koroonaviirust, kui see on väidetavalt isoleeritud juba 2020. aasta alguses?

Küsimus jääb arusaamatuks. SARS-CoV-2 viirust on patsientidelt isoleeritud korduvalt ning seda ka Eestis. Täpsema info saamiseks pöörduge palun dokumendi autori poole (CDC).

4. Selle sama juhendi 38. leheküljel on kirjas: „Detection of viral RNA may not indicate the presence of infectious virus or that 2019-nCoV is the causative agent for clinical symptoms.“ ja „This test cannot rule out diseases caused by other bacterial or viral pathogens.“

Lisaks seisab WHO enda juhendites <https://www.who.int/diagnostics_laboratory/eul_0504-046-00_cobas_sars_cov2_qualitative_assay_ifu.pdf?ua=1>, lk 4: „Positive results are indicative of SARS-CoV-2 RNA detection, but may not represent the presence of transmissible virus.

Negative results do not preclude SARS-CoV-2 infection and should not be used as the sole basis for patient management decisions.

Negative results must be combined with clinical observations, patient history, and epidemiological information.“

Kui see vastab tõele, siis kuidas on võimalik väita, et positiivse tulemuse saanud inimesed on nakatunud viirusesse ning levitavad seda edasi? Kas inimesi, kes on saanud positiivse testi, testitakse samal ajal ka teiste viirushaiguste suhtes? Mille alusel lähevad nad kirja koroonajuhtumite statistikasse?

Viidatud lauseid tuleb vaadata kogu kontekstis. Viiruse RNA on detekteeritav ka peale nakkuse aktiivse faasi möödumist, sageli üsna pikalt ning seetõttu võib RT-PCR tulemus olla positiivne ka pärast nakkusohtliku faasi möödumist. Täiendavate analüüside tegemine on üldjuhul arsti otsus ning sõltub kliinilisest pildist, patsiendi anamneesist ja epidemioloogilistest andmetest, nagu viidatud. Lisaks on igal analüüsil ja proovivõtmisel tundlikkuse piir, millega tuleb arvestada ning praktikas esineb teatud hulgal valepositiivseid ja valenegatiivseid tulemusi, mille puhul tehakse vajadusel kordustest.

5. Mis on Eestis kasutatava PCR-testi tsüklite arv (Ct)? Oxford Academic uuringu <<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa638/5842165>> kohaselt ei ole viirus enam nakkusohtlik, kui Ct > 24. Kui Eestis kasutatav tsüklite arv on sellest suurem, siis miks peab positiivse testi tulemuse saanud inimene ennast isoleerima? Kas Eesti poliitika on kooskõlas nüüdseks teadaolevate andmetega?

PCR-analüüsi tsüklite arv sõltub kasutusel olevast analüüsikitist ja geenist, mida amplifitseeritakse ning seetõttu ei ole üheselt kasutatavat Ct väärtust võimalik välja tuua. Positiivse testitulemuse saanud inimene peab püsima isolatsioonis kuni tervenemiseni, tervenemise üle otsustab arst.

6. Novaator <<https://novaator.err.ee/1088684/koroonaviirusel-on-eestis-tekkinud-kaks-uut-mutatsiooni>> on 12. mail avaldanud artikli, milles väidetakse, et Eestis on vähemalt kaks ainulaadset koroonaviiruse mutatsiooni. Kuidas ehk millist metoodikat kasutades need genoomsed järjestused määrati?

Palume selle küsimusega pöörduda viidatud artiklis nimetatud Tartu Ülikooli teadlaste poole.

7. Kas SARS-CoV-2 genoom on füüsilises maailmas ka terviklikult tuvastatav või saab selle genereerida vaid arvutiprogrammi abil? Kas vastab tõele, et osad viirusele kuuluvad järjestused on tehnilikult loodud? Kuidas saab sellisel juhul kindel olla, et täpselt sellise genoomiga viirus ka päriselt eksisteerib?

Viiruste genoomsed järjestused on terviklikult tuvastatavad mitmete molekulaarvioloogiliste meetoditega ning ka SARS-CoV-2 genoomi kuuluvad järjestused on algselt looduslikku päritolu. Tehnilistel põhjustel on sekveneerimise tulemuseks enamasti siiski lühikesed järjestused, millest tervik on võimalik kokku panna arvutiprogrammi abil. Täpsema info saamiseks molekulaarvirooloogiliste meetodite kohta võib

põhjalikumaid selgitusi leida viroloogia-alastest raamatutest, nt Martinez J., Hewlett, David Camerini, David C. Bloom „Basic Virology“.

8. Kas teile teadaolevalt on koroonaviiruse patogeensuse tõestamiseks tehtud kontrollkatsed, mis välistaksid, et rakukultuurides täheldatud tsütopaatilised efektid tekivad hoopis katsemetodi (näiteks toitainete vähendamise või antibiootikumide lisamise) tulemusena? Kui mitte, siis kuidas on võimalik ilma kontrollkatseteta tõestada, et viirusosakesteks peetavatel molekulitel (nukleiinhapetel) on eksogeenne, mitte endogeenne päritolu? Kui jah, siis millised teadusallikad nendele katsetele viitavad?

Igasuguste patogeenide mõju määramise (ja ka ravimite ja muude molekulide mõju määramise) katsete puhul kasutatakse alati paralleelselt ka rakke, mida kasvatatakse täpselt samamoodi kui nakatataavaid rakke. Kontrolli kasutamine katsegrupi kõrval on igasuguse teadusliku uuringu alus (va osade haiguste ravimiuuringud inimestel, kus platseebo kasutamine ja inimese ravimite jätmine oleks ebaeetiline). Seega võib kontrollgrupiga võrdlust näha igas teadusartiklis, mis uurib SARS-CoV-2 tsütopaatilist efekti.

9. Kas kunagi on tehtud kontrollkatsed, milles eraldatakse ka terve inimese või haige inimese (viirusega mitteseotud) ainevahetusest pärit geenijärjestused, mis sekveneeritakse seejärel samade arvutiprogrammide abil, millega järjestatakse viiruste genoomid? Selle eesmärk oleks samuti välistada geenijärjestuste endogeenne päritolu.

Küsimus jääb arusaamatuks. Enne aastat 2019 on analüüsitud tuhandete, kui mitte miljonite inimeste rakkudest eraldatud nukleiinhapete järjestusi. See on *unbiased* analüüs (tuvastab kõik proovis leiduvad järjestused) ja see pole kunagi välja toonud SARS-CoV-2 järjestust. Inimese transkriptoomi sekveneerimise toorandmed (st töötlemata ja redigeerimata), mis pärinevad pandeemia eelsest ajastust, peaksid olema kättesaadavad teaduslikes andmekogudes. Seega võib olla kindel, et tervetel inimestel SARS-CoV-2 järjestusi ei esine.

10. Kas kunagi on tehtud suuremahulist uuringut, milles rakendatakse PCR-meetodit kliiniliste proovide puhul, mis pärinevad tervetest ja haigetest (mitte viirusesse nakatunud) inimestest, kui ka loomadest ja taimedest? Siinkohal tasub meenutada, et positiivse testitulemuse sai ka Tansaania puuvili, seega on mainitud uuring valepositiivsete esinemissageduse määramiseks õigustatud.

Hetkeseisuga puudub pöördumise adressaatidel teadmine kirjeldatud uuringu läbi viimise kohta.

11. Sooviksime, et läbi viidaks avalikud ja kallutamata teaduslikud katsed tõestamiseks, et:

a) viirus levib inimeselt inimesele;

b) viirus levib ühelt liigilt teisele (nt nahkhiirelt inimesele).

Kui oleme sellest mõnele arstile või teadlasele rääkinud, öeldakse, et sellise katse tegemine on ebaeetiline. Meie aga leiame, et on pehmelt öeldes ebaeetiline kogu maailma lukku panna, ilma et oleks selliseid katseid sooritatud. Oleme nõus ja valmis sellist katset 100%-liselt rahastama, samuti teame kümneid inimesi, kes oleksid valmis selles katses kaasa lööma.

Selline katse oleks vastuolus teadus- ja meditsiineetikaga. Lisaks on see ebavajalik, sest teaduslikult on tõestatud, et SARS-CoV-2 on reaalne viirus ja haiguse nimega COVID-19 põhjustaja.

13. Kui soovime neid katseid Eestis läbi viia, siis kelle poole peaksime pöörduma?

Kui Eestis soovitakse teha inimkatseid inimeste tervist puudutavas valdkonnas, tuleb esmalt pöörduda inimuuringu eetikakomitee poole oma uuringuplaanile eetilise hinnangu saamiseks. Ilma eetikakomitee heakskiitva otsuseta ei ole võimalik inimkatseid teha. Eestis on praegu kaks inimuuringu eetikakomiteed

– Tervise Arengu Instituudi inimuuringute eetikakomitee (<https://www.tai.ee/et/instituut/taiek>) ja Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee (<https://www.ut.ee/et/teadus/eetikakomitee>). Eetikakomiteede ülesanne on tagada uuritavate inimeste tervise, inimväärikuse, identiteedi, isikupuutumatus, eraelu puutumatus ning teiste põhiõiguste ja -vabaduste, samuti ohutuse ja heaolu kaitstus.

Eetikakomiteele esitatav avaldus peab muuhulgas sisaldama lühiülevaadet seni samal teemal läbiviidud uuringutest, uuringu põhjendust ja läbiviimise aega, uuritavate kirjeldust (kui palju inimesi uuring hõlmab, kuidas ja kelle hulgast toimub uuritavate valik), uurimismetoodika täpset kirjeldust ning uuringu eetiliste ja andmekaitse aspektide kirjeldust ja analüüsi.

Lugupidamisega

(allkirjastatud digitaalselt)

Mari-Anne Härma
Peadirektori asetäitja